

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Δ Calixta[®], film tablete, 30 mg
Pakovanje: blister, 2 x 15 film tableta

Proizvođač: **BELUPO, LIJEKOVI I KOZMETIKA D.D.**

Adresa: **Ulica Danica 5, Koprivnica, Hrvatska**

Podnosilac zahteva: **PREDSTAVNIŠTVO BELUPO, LIJEKOVI I KOZMETIKA D.D.,
BEOGRAD (VOŽDOVAC)**

Adresa: **Mosorska 1, Beograd**

Napomena: Δ prazan trougao u boji teksta, ▲ pun trougao crvene boje i § simbol paragrafa uboju teksta (Član 83. Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnjeg i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek ("Službeni glasnik RS", br. 41/2011 od 10.6.2011. godine)).

1. IME LEKA, INTERNACIONALNO NEZAŠTIĆENO IME LEKA (INN)

Δ Calixta, 30 mg, film tableta

INN: mirtazapin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 30 mg mirtazapina.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu ostalih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Duguljaste film tablete crvenosmeđe boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani. Film tableta se može podeliti na jednake delove.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Calixta je indikovano za lečenje epizoda velike depresije kod odraslih pacijenata.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Efektivna dnevna doza je obično između 15 mg i 45 mg, početna doza je 15 mg ili 30 mg. Mirtazapin pokazuje svoje dejstvo posle 1-2 nedelje terapije. Terapija odgovarajućom dozom treba da da pozitivan terapijski odgovor nakon 2-4 nedelje. Kod nezadovoljavajućeg terapijskog odgovora, doza se može povećati do maksimalne terapijske doze. Ako i tada nakon 2-4 nedelje ne dođe do odgovora na terapiju, onda je potrebno prekinuti terapiju.

Kako bi se obezbedio izostanak simptoma, pacijenti koji boluju od depresije treba da budu na terapiji najmanje 6 meseci.

Terapiju mirtazapinom treba prekidati postepeno da bi se izbegli simptomi koji nastaju usled naglog prekida terapije (videti odeljak 4.4).

Stariji pacijenti

Preporučena doza je ista kao i za odrasle. Kod starijih pacijenata, pri povećanju doze, neophodno je pažljivo

praćenje do postizanja zadovoljavajućeg i bezbednog terapijskog odgovora.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem bubrega

Klirens mirtazapina može biti smanjen kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <40 mL/min) Ovaj podatak treba uzeti u obzir pri propisivanju leka Calixta u ovoj kategoriji pacijenata (videti odeljak 4.4).

Primena kod pacijenata sa oštećenjem jetre

Klirens mirtazapina može biti smanjen kod pacijenata sa oštećenjem jetre. Ovaj podatak treba uzeti u obzir pri propisivanju leka Calixta u ovoj kategoriji pacijenata, posebno pacijentima sa teškim oštećenjima jetre, jer oni nisu bili predmet ispitivanja (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Lek Calixta ne treba primenjivati kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina pošto nije pokazana efikasnost leka u dva kratkoročna klinička ispitivanja (videt odeljak 5.1), kao i zbog bezbednosnih mera (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1).

Način primene

Mirtazapin ima poluvreme eliminacije od 20-40 sati i zbog toga je lek Calixta pogodan za uzimanje jedanput na dan. Lek treba uzimati u jednoj večernjoj dozi pre odlaska na spavanje. Calixta se takođe može primeniti u dve podeljene doze (jedna ujutru i jedna uveče, veća doza treba da se primeni uveče).

Tablete treba primeniti oralno, sa tečnošću, i progutati ih bez žvakanja.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci, navedenih u odeljku 6.1. Istovremena primena sa inhibitorima monoamino oksidaze (MAO) (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pedijatrijska populacija

Mirtazapin se sme primenjivati za lečenje dece i adolescenata uzrasta do 18 godina. Samoubilačko ponašanje (pokušaj samoubistva i samoubilačke misli) kao i neprijateljsko ponašanje prema drugima (izražena agresivnost, protivljenje i bes) su češće uočeni u kliničkim ispitivanjima kod dece i adolescenata koji su dobijali antidepresive u odnosu na decu i adolescente koji su dobijali placebo. Ako se lekar u slučaju kliničke potrebe, ipak odluči za lečenje mirtazapinom, pacijenta je potrebno pažljivo pratiti u slučaju pojave samoubilačkih simptoma. Dosadašnjim kliničkim ispitivanjima nije dokazana dugotrajna bezbednost primene mirtazapina kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina u pogledu rasta, razvoja i kongnitivnog i bihejvioralnog sazrevanja.

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana sa povećanim rizikom pojave samoubilačkih misli, samopovređivanja i samoubistva (suicidalni događaji). Taj rizik postoji dok ne dođe do značajne remisije bolesti. Kako do poboljšanja ne mora doći tokom prvih nekoliko nedelja lečenja, ili duže, pacijente treba pažljivo pratiti dok ne dođe do poboljšanja. Opšte kliničko iskustvo ukazuje da rizik od samoubistva raste u ranim fazama oporavka.

Pacijenti sa samoubilačkim pokušajima u anamnezi, ili oni koji pokazuju značajan stepen samoubilačkih ideacija pre početka lečenja, obično imaju veći rizik od pojave samoubilačkih misli ili pokušaja, pa ih je tokom lečenja potrebno pažljivo pratiti. Meta-analiza placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja antidepresiva kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima, pokazala je veći rizik samoubilačkog ponašanja kod pacijenata mlađih od 25 godina koji su bili na terapiji antidepresivima u odnosu na one koji su dobijali placebo.

Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata na terapiji antidepresivima, naročito onih sa visokim rizikom, i to posebno na početku terapije i nakon promena doze. Pacijente (i osobe koje o njima brinu) treba upozoriti na potrebu praćenja pojave bilo kakvog kliničkog pogoršanja, samoubilačkog ponašanja ili razmišljanja, kao i neobičnih promena u ponašanju, i odmah potražiti savet lekara u slučaju pojave takvih simptoma.

S obzirom na mogućnost samoubistva, naročito na početku lečenja, pacijentu treba dati samo ograničen broj tableta mirtazapina, u cilju smanjenja rizika od predoziranja.

Supresija koštane srži

Zabeležena je supresija koštane srži prilikom primene mirtazapina i često se manifestuje kao granulocitopenija ili agranulocitoza. U kliničkim ispitivanjima mirtazapina, reverzibilna agranulocitoza se retko javljala. U postmarketinškom periodu prijavljeni su veoma retki slučajevi agranulocitoze, uglavnom reverzibilne prirode, ali u nekim slučajevima i fatalne. Fatalni slučajevi uglavnom su se desili kod pacijenata starijih od 65 godina. Lekar mora obratiti pažnju na simptome, kao što su povišena temperatura, bol u grlu, stomatitis ili druge znake infekcije; kad se takvi simptomi pojave, lečenje treba prekinuti i proveriti krvnu sliku.

Žutica

U slučaju pojave žutice, lečenje mirtazapinom treba prekinuti.

Stanja kod kojih je potreban nadzor

Pažljivo doziranje, kao i redovna i stroga kontrola je potrebna kod pacijenata sa:

- epilepsijom i organskim moždanim sindromom; iako kliničko iskustvo pokazuje da su epileptički napadi retki tokom lečenja mirtazapinom, lečenje treba kao i sa ostalim antidepresivima započeti oprezno kod pacijenata sa epilepsijom u anamnezi. Lečenje treba prekinuti kod svih pacijenata kod kojih se javljaju napadi, ili se povećava njihova učestalost.
- oštećenom funkcijom jetre: nakon jednokratne oralne doze od 15 mg mirtazapina, izlučivanje mirtazapina je smanjeno za oko 35% kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem jetre, u poređenju sa osobama čija je funkcija jetre normalna. Prosečna koncentracija mirtazapina u plazmi bila je povišena za oko 55%.
- oštećenom funkcijom bubrega: nakon jednokratne oralne doze od 15 mg mirtazapina kod pacijenata sa umerenim (klirens kreatinina < 40 mL/min) i teškim (klirens kreatinina ≤ 10 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega, izlučivanje mirtazapina je bilo smanjeno za oko 30%, odnosno 50%, u poređenju sa zdravim osobama. Prosečna koncentracija mirtazapina u plazmi bila je povišena za oko 55%, odnosno za 115%. Kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 80 mL/min) nisu uočene značajne razlike u poređenju sa kontrolnom grupom.

-
- bolestima srca, npr. smetnjama sprovođenja, anginom pektoris i skorašnjim infarktomiokarda, kod kojih su potrebne uobičajene mere opreza i pažljiva primena ostalih lekova.
 - niskim krvnim pritiskom.
 - šećernom bolesti (diabetes mellitus); kod pacijenata sa šećernom bolesti antidepresivi mogu poremetiti kontrolu glikemije. Potrebno je pažljivo praćenje i po potrebi prilagođavanje doze insulina i/ili oralnih hipoglikemika.

Kao i kod drugih antidepresiva, treba paziti na sledeće:

- kad primenjujemo antidepresive kod pacijenata sa shizofrenijom ili drugim psihotičnim poremećajima, jer može doći do pogoršanja psihotičnih simptoma; paranooidne misli se mogu pojačati;
- tokom lečenja depresivne faze bipolarnog poremećaja (manično-depresivne psihoze) jer može preći u maničnu fazu. Pacijente sa anamnezom manije/hipomanije treba stalno pratiti. Terapiju mirtazapinom treba prekinuti ako pacijent uđe u maničnu fazu;
- iako primena mirtazapina ne izaziva zavisnost, postmarketinško iskustvo pokazuje da nagli prekid nakon dugotrajne primene može ponekad prouzrokovati simptome obustave. Većina tih reakcija su blage i prolazne. Među najčešće prijavljenim simptomima obustave su: vrtoglavica, agitacija, anksioznost, mučnina i glavobolja. Iako su navedeni kao simptomi obustave, treba uzeti u obzir da ti simptomi mogu proizlaziti i iz osnovne bolesti. Kao što je navedeno u odeljku 4.2, preporučuje se postepeni prekid terapije mirtazapinom;
- potreban je oprez kod pacijenata sa smetnjama pri mokrenju, npr. hipertrofiji prostate i kod pacijenata sa akutnim glaukomom uskog ugla i povišenim intraokularnim pritiskom (iako ne bi trebalo očekivati smetnje, jer lek ima vrlo slabo antiholinergičko dejstvo);
- kod pacijenata sa akatizijom/psihomotornim nemirima: upotreba antidepresiva povezuje se sa razvojem akatizije koju karakteriše subjektivno neprijatni ili stresni nemir i potreba za kretanjem, često praćen nemogućnošću mirnog sedenja ili stajanja. Verovatnoća pojave takvih simptoma veća je u prvih nekoliko nedelja lečenja. Kod pacijenata kod kojih se razvijaju takvi simptomi, povećanje doze moglo bi biti štetno.
- slučajevi produženja QT intervala, *torsades de pointes*, ventrikularne tahikardije i iznenadne smrti, zabeleženi su tokom postmarketinške primene mirtazapina. Većina slučajeva koja se pojavila povezana je sa predoziranjem ili kod pacijenata koji imaju druge faktore rizika za produženje QT intervala, uključujući istovremenu upotrebu lekova koji produžavaju korigovani QT interval (QTc) (videti odeljke 4.5 i 4.9). Potrebna je oprez kod propisivanja mirtazapina kod pacijenata sa poznatom kardiovaskularnom bolešću ili produženjem QT intervala u anamnezi, kao i kod istovremenog uzimanja drugih lekova koji produžavaju korigovani QT interval (QTc).

Hiponatrijemija

Kod primene mirtazapina, u veoma retkim slučajevima, prijavljena je pojava hiponatrijemije koja verovatno nastaje usled neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH). Oprez je potreban kod pacijenata sa povećanim rizikom, kao što su starije osobe i pacijenti koji su na terapiji lekovima koji mogu da izazovu hiponatrijemiju.

Serotoninski sindrom

Interakcija sa serotonergičkim aktivnim supstancama: serotoninski sindrom može se javiti kada se selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) istovremeno koriste sa drugim serotonergičkim aktivnim supstancama (videti odeljak 4.5). Simptomi serotoninskog sindroma mogu biti hipertermija, mišićna ukrućenost,

mioklonus, nestabilnost autonomnog nervnog sistema sa mogućom brзом fluktuacijom vitalnih znakova, promene mentalnog statusa koje uključuju konfuziju, razdražljivost, i izraženu agitaciju koja može napredovati do delirijuma i kome. Iz postmarketinškog iskustva se vidi da se serotoniniski sindrom javlja vrlo retko kod pacijenata koji se leče samo sa mirtazapinom (videti odeljak 4.8).

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti su često osetljiviji što se posebno odnosi na neželjena dejstva antidepresiva. Za vreme kliničkih ispitivanja sa mirtazapinom, neželjena dejstva nisu zabeležena sa većom učestalošću kod starijih pacijenata nego u drugim starosnim grupama.

Laktoza

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4. 5. Interakcije sa drugim lekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamske interakcije

- Mirtazapin se ne sme primenjivati istovremeno sa MAO inhibitorima niti u toku 2 nedelje po prestanku njihove primene. U obrnutom smeru, potrebno je da prođu oko dve nedelje pre nego što pacijenti lečeni mirtazapinom, mogu biti lečeni MAO inhibitorima (videti odeljak 4.3). Osim toga, kao i sa SSRI, istovremena primena sa drugim serotoninergičkim aktivnim supstancama (L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, metilensko plavo, SSRI, venlafaksin, litijum i kantaron ili *Hypericum perforatum*), može izazvati neželjena dejstva serotonina (serotoniniski sindrom: videti odeljak 4.4). Potrebno je savetovati oprez i stalno kliničko praćenje kada se te aktivne supstance kombinuju sa mirtazapinom.
- Mirtazapin može povećati sedativni efekat benzodiazepina i drugih sedativa (većine antipsihotika, antihistaminskih H₁ antagonista, opioida). Treba biti oprezan kod istovremene primene ovih lekova sa mirtazapinom.
- Mirtazapin može povećati depresivno delovanje alkohola na CNS. Pacijentima treba preporučiti izbegavanje konzumiranja alkohola za vreme lečenja mirtazapinom.
- Mirtazapin je u dozi 30 mg jednom na dan prouzrokovao mali, ali statistički značajan porast internacionalno normalizovanog odnosa (INR) kod osoba lečenih varfarinom. Pošto se kod većih doza mirtazapina ne može isključiti izraženiji efekat, preporučuje se praćenje INRa u slučaju istovremenog lečenja varfarinom i mirtazapinom.
- Rizik od produženja QT intervala i/ili ventrikularnih aritmija (na primer tipa *torsades de pointes*) može biti povećan pri istovremenoj primeni sa lekovima koji produžavaju QTc interval (na primer neki antipsihotici i antibiotici).

Farmakokinetičke interakcije

- Karbamazepin i fenitoin, induktori CYP3A4, dvostruko su povećali klirens mirtazapina što je prouzrokovalo smanjenje prosečne koncentracije mirtazapina u plazmi za 60%, odnosno za 45%. Kada se karbamazepin, ili bilo koji induktor metabolizma jetre (npr. rifampicin) doda terapiji mirtazapinom, može se javiti potreba za povećanjem doze mirtazapina. Ako se pak lečenje takvim lekom prekine, može se ukazati potreba za smanjenjem doze mirtazapina.

-
- Istovremena primena ketokonazola, jakog inhibitora CYP3A4, povećala je maksimalne koncentracije u plazmi za oko 40%, a površinu ispod krive (PIK) mirtazapina za oko 50%.
 - Kada se cimetidin (slab inhibitor CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4) primeni zajedno sa mirtazapinom, prosečna vrednost koncentracije mirtazapina u plazmi se može povećati više od 50 %. Potreban je oprez i eventualno sniženje doza kad se primenjuje istovremeno mirtazapin sa jakim CYP3A4 inhibitorima, inhibitorima HIV proteaze, azolnim antimikoticima, eritromicinom, cimetidinom, ili nefazodonom.
 - Ispitivanja interakcija nisu otkrila nikakve relevantne farmakokinetičke efekte pri istovremenoj primeni mirtazapina sa paroksetinom, amitriptilinom, risperidonom ili litijumom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su rađena samo kod odraslih pacijenata

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci o upotrebi mirtazapina kod trudnica ne ukazuju na povećani rizik pojave kongenitalnih malformacija. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala ni jedan teratogeni efekat koji bi bio klinički relevantan, međutim uočena je toksičnost u razvoju potomstva (videti odeljak 5.3).

Epidemiološki podaci ukazuju da primena SSRI u trudnoći, naročito pri kraju trudnoće, može povećati rizik od nastanka perzistentne plućne hipertenzije (PPH) kod novorođenčadi. Iako ne postoje studije koje su ispitivale povezanost mirtazapina sa pojavom PPH kod novorođenčadi, ovaj potencijalni rizik se ne može isključiti, uzimajući u obzir sličan mehanizam dejstva (povećanje koncentracije serotonina).

Zbog toga je potreban oprez kod propisivanja mirtazapina trudnicama. Ako je mirtazapin primjenjivan do, ili kratko pre porođaja, preporučuje se postnatalno praćenje novorođenčeta kako bi se na vreme uočili mogući efekti zbog prekida terapije.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama i ograničeni podaci kod ljudi ukazuju da do izlučivanja mirtazapina u majčino mleko dolazi u vrlo malim količinama. Odluku o tome da li nastaviti/prekinuti dojenje, ili nastaviti/prekinuti terapiju mirtazapinom, treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije mirtazapinom za majku.

Plodnost

Prekliničke studije reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazale bilo kakvo dejstvo na plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Mirtazapin ima blag ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Mirtazapin može narušiti koncentraciju i budnost (naročito na početku terapije). Ako pacijent oseti navedene simptome, tada treba izbegavati izvođenje potencijalno opasnih radnji, koje zahtevaju budnost i dobru koncentraciju, kao što su upravljanje motornim vozilom ili rukovanje mašinama,.

4.8 Neželjena dejstva

Broj rešenja: 515-01-00854-16-001 od 19.10.2016. za lek Calixta[®], film tablete, 30 x (30 mg)

Pacijenti koji boluju od depresije imaju brojne simptome koji su sastavni deo bolesti. Zato je ponekad teško razdvojiti koji su simptomi u sklopu bolesti, a koji su posledica primene mirtazapina.

Najčešće zabeležena neželjena dejstva, koja se javljaju kod više od 5% pacijenata lečenih mirtazapinom, u randomizovanim, placebo kontrolisanim ispitivanjima (videti Tabelu 1) su: pospanost, sedacija, suva usta, povećanje telesne mase, povećanje apetita, vrtoglavica i umor.

Izvršena je analiza svih randomizovanih, placebo kontrolisanih studija sa pacijentima lečenim mirtazapinom (uključujući uz depresiju i druge indikacije) radi evaluacije neželjenih dejstava. Meta-analiza je obuhvatila 20 studija sa planiranim trajanjem lečenja do 12 nedelja, sa 1501 pacijentom (134 pacijent godina) koji su dobijali doze mirtazapina do 60 mg, i 850 pacijenata (79 pacijent godina) koji su dobijali placebo. Produžene faze tih ispitivanja isključene su kako bi se održala uporedivost sa placebom.

U Tabeli 1 su prikazana neželjena dejstva iz kliničkih studija čija je incidenca bila statistički značajno veća nakon primene mirtazapina u odnosu na primenu placeba, i dodata su neželjena dejstva iz spontanog prijavljivanja. Učestalost neželjenih dejstava iz spontanog prijavljivanja je bazirana na učestalosti ovih događaja u kliničkim ispitivanjima. Učestalost neželjenih dejstava iz spontanog prijavljivanja koja se nisu javljala u randomizovanim, placebo kontrolisanim kliničkim studijama je označena "učestalost nije poznata".

Tabela 1. Neželjena dejstva mirtazapina

<i>Sistem organa</i>	<i>Veoma česta (≥1/10)</i>	<i>Česta (≥1/100 do <1/10)</i>	<i>Povremena (≥1/1000 do <1/100)</i>	<i>Retka (≥1/10000 do <1/1000)</i>	<i>Nepoznata (ne može se proceniti iz dostupnih podataka)</i>
<i>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</i>					-Depresija koštane srži (granulocitopenij a, agranulocitoza, aplastična anemija, trombocitopenija) - Eozinofilija
<i>Endokrinološki poremećaji</i>					-Neadekvatno lučenje antidiuretskog hormona
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	-Povećanje apetita ¹ -Povećana telesna masa ¹				-Hiponatrijemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		-Abnormalni snovi -Konfuzija -Anksioznost ^{2,5}	-Noćne more ² -Manija -Agitacija ² -Halucinacije	-agresija	-Samoubilačka ideacija ⁶ -Samoubilačka ponašanja ⁶

		-Nesanica ^{3,5}	-Psihomotorni nemir (uključujući akatiziju, hiperkineziju)		
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	-Somnolencija ^{1,4} -Sedacija ^{1,4} -Glavobolja ²	-Letargija ¹ -Vrtoglavica -Tremor	-Parestezija ² - Sindrom nemirnih nogu -Sinkopa	-Mioklonus	-Konvulzije (insulti) -Serotononski sindrom -Oralna parestezija -Dizartrija
<i>Vaskularni poremećaji</i>		-Ortostatska hipotenzija	-Hipotenzija ²		
<i>Poremećaji gastrointestinalnog sistema</i>	-Suva usta	-Konstipacija ¹ -Mučnina ³ -Dijareja ² -Povraćanje ²	-Oralna hipoestezija	-Pankreatitis	-Edem usta -Pojačana salivacija
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>				-Povišene aktivnosti serumskih transaminaza	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		-Egzantem ²			-Stevens-Johnson sindrom -Bulozni dermatitis -Eritema multiforme -Toksična epidermalna nekroliza
<i>Poremećaji mišićno koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		-Artralgija -Mialgija -Bolovi u leđima ¹			-Rabdomioliza
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog trakta</i>					-Urinarna retencija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>		-Periferni edem ¹ -Umor			-Somnambulizam -Generalizovani edem -Lokalizovan edem
<i>Laboratorijska</i>					-povećanje

<i>ispitivanja</i>					vrednosti kreatin kinaze
--------------------	--	--	--	--	-----------------------------

¹U kliničkim ispitivanjima ovi događaji su se javili statistički značajno češće tokom lečenja mirtazapinom u odnosu na placebo.

²U kliničkim ispitivanjima ovi događaji su se javili češće tokom primene placeba nego tokom lečenja mirtazapinom, mada ne sa statistički značajnom učestalošću.

³U kliničkim ispitivanjima ovi događaji su se javili statistički značajno češće tokom terapije placebo u odnosu na terapiju mirtazapinom.

⁴N.B. smanjenje doze generalno ne umanjuje pospanost/sedaciju, ali može dovesti u pitanje antidepresivnu efikasnost.

⁵Generalno, nakon lečenja antidepresivima, može doći do razvoja anksioznosti i insomnije (koji mogu biti simptomi depresije). Tokom lečenja mirtazapinom, zabeležen je razvoj ili pogoršanje anksioznosti i insomnije.

⁶Zabeleženi su slučajevi samoubilačkih ideacija i samoubilačkog ponašanja tokom lečenja mirtazapinom, ili brzo posle prekida lečenja (videti odeljak 4.4).

U laboratorijskim analizama tokom kliničkih studija uočeno je prolazno povećanje transaminaza i gamaglutamil transferaze (međutim nije bilo statistički značajne razlike između učestalosti pojave ovog neželjenog dejstva kod pacijenata koji su bili na terapiji mirtazapinom u odnosu na pacijenti koji su primali placebo).

Pedijatrijska populacija

Sledeća neželjena dejstva su često beležena u kliničkim ispitivanjima kod dece: porast telesne mase, urtikarija i hipertrigliceridemija (takođe videti odeljak 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Dosadašnja iskustva pokazuju da su simptomi predoziranja mirtazapinom obično blagi. Zabeleženi su depresija centralnog nervnog sistema sa dezorijentacijom i produženom sedacijom, tahikardija kao i blaga hiper- ili hipotenzija. Međutim, postoji mogućnost pojave mnogo ozbiljnijih ishoda (uključujući i fatalne) ukoliko je primenjena doza mirtazapina mnogo veća od terapijske, posebno ukoliko se uzima prekomerna doza više lekova. U ovim slučajevima produženje QT intervala i *torsade de pointes* su takođe prijavljivi.

U slučajevima predoziranja treba primeniti odgovarajuću simptomatsku i suportivnu terapiju, kako bi se održale vitalne funkcije. Takođe treba primeniti aktivni ugalj ili ispiranje želuca.

Pedijatrijska populacija

Iste mere propisane za odrasle treba primeniti i u slučaju predoziranja kod pedijatrijske populacije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antidepresivi; Ostali antidepresivi

ATC kod: N06AX11

Mehanizam dejstva/farmakodinamsko dejstvo

Mirtazapin je centralno aktivni presinaptički α_2 -antagonist, koji povećava centralnu noradrenergičku i serotoninergičku neurotransmisiju. Pobuđivanje serotoninergičke neurotransmisije je specifično posredovano preko 5-HT₁ receptora, jer su 5-HT₂ i 5-HT₃ receptori blokirani mirtazapinom. Oba enantiomera mirtazapina imaju antidepresivnu aktivnost: S(+) enantiomer blokadom α_2 i 5-HT₂ receptora i R(-) enantiomer blokadom 5-HT₃ receptora.

Klinička efikasnost i bezbednost

Histaminska H₁-antagonistička aktivnost mirtazapina je povezana sa sedativnim svojstvima. On praktično nema antiholinergičku aktivnost i u terapijskim dozama, ima samo ograničene efekte (npr. ortostatska hipotenzija) na kardiovaskularni sistem.

Pedijatrijska populacija

Dva randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana ispitivanja kod dece uzrasta od 7 do 18 godina sa velikim depresivnim poremećajem (n=259) koja su tokom prve 4 nedelje koristili fleksibilnu dozu (15 do 45 mg mirtazapina), a zatim tokom naredne 4 nedelje fiksnu dozu (15, 30 ili 45 mg), nisu pokazala značajnu razliku između mirtazapina i placeba kod primarnih i sekundarnih ciljeva. Značajan porast telesne mase ($\geq 7\%$) je zabeležen kod 48,8% ispitanika lečenih mirtazapinom u poređenju sa 5,7% u grupi sa placebom. Urtikarija (11,8% u poređenju sa 6,8%) i hipertrigliceridemija (2,9% u poređenju sa 0%) su takođe često zabeležene.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne primene leka Calixta, aktivna supstanca mirtazapin se brzo resorbuje (bioraspoloživost 50%), dostižući maksimalne koncentracije u plazmi u proseku posle 2 sata. Uzimanje hrane nema uticaja na farmakokinetiku mirtazapina.

Distribucija

Vezivanje mirtazapina za proteine plazme je u proseku 85%.

Broj rešenja: 515-01-00854-16-001 od 19.10.2016. za lek Calixta[®], film tablete, 30 x (30 mg)

Biotransformacija

Glavni putevi biotransformacije su demetilacija i oksidacija, praćena konjugacijom. In vitro podaci o funkciji mikrozomalnog sistema jetre, pokazuju da su enzimi citohroma P450 CYP2D6 i CYP1A2 uključeni u nastanak 8-hidroksi metabolita mirtazapina, gde se CYP3A4 smatra odgovornim za formiranje N-demetil i N-oksid metabolita. Demetil metabolit je farmakološki aktivan i izgleda da ima isti farmakokinetički profil kao i glavni sastojak.

Eliminacija

Mirtazapin se obimno metaboliše i eliminiše putem urina i fecesa u toku nekoliko dana. Srednja vrednost poluvremena eliminacije je 20-40 sati; duže poluvreme (do 65 sati) je sporadično zabeleženo, a kraće poluvreme eliminacije je zabeleženo kod mladih ljudi. Dužina poluvremena eliminacije opravdava jednodnevno doziranje. Stanje dinamičke ravnoteže se dostiže nakon 3-4 dana, nakon čega nema dalje akumulacije.

Linearnost/nelinearnost

Mirtazapin pokazuje linearnu farmakokinetiku u okviru preporučenih doza.

Posebne populacije pacijenata

Klirens mirtazapina može biti smanjen usled renalne ili hepatičke insuficijencije

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci, zasnovani na konvencionalnim farmakološkim ispitivanjima bezbednosti primene leka, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne toksičnosti i razvoja nisu ukazale da postoji poseban rizik za primenu kod ljudi.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti kod pacova i kunića nije bilo primećeno teratogeno dejstvo. Kod primene dvostruko većih doza od maksimalnih terapijskih doza kod ljudi, uočen je porast postimplantacionih gubitaka, smanjenje telesne mase mladunčadi pri okotu, i smanjenje preživljavanja u prva 3 dana laktacije kod pacova.

Mirtazapin nije pokazao genotoksičnost u seriji testova na gensku mutaciju i oštećenje hromozoma i DNK. Tumori tiroidne žlezde koji su zabeleženi u ispitivanju kancerogenosti kod pacova i hepatocelularni karcinom koji je zabeležen u ispitivanju kancerogenosti kod miševa se smatraju specifičnim za vrstu i negenotoksičnim efektima koji nastaju zbog dugotrajne terapije visokim dozama induktora enzima jetre.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

Tabletno jezgro:

laktoza, monohidrat;
celuloza, mikrokristalna;
hidroksipropilceluloza;
skrob, kukuruzni;
skrob, preželatinizovani;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
talk;
magnezijum-stearat.

Film obloga:

hipromeloza;
makrogol 6000;
titan-dioksid (E171);
talk;
gvožđe(III)oksid-crveni (E172);
gvožđe(III)oksid-žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25⁰C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/Al blister, koji sadrži 15 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BELUPO, LIJEKOVI I KOZMETIKA D.D., BEOGRAD (VOŽDOVAC),
Mosorska 1, Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole: **281/2006/12**

Broj poslednje dozvole: **515-01-00854-16-001**

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: **06.03.2006.**

Datum poslednje dozvole: **19.10.2016.**

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar 2016.